

## 藤川 雄介 氏の学位審査結果の要旨

主査：上野 博夫

副査：伊藤 誠二、湊 直樹

申請者の研究グループは弾性繊維の構成要素であるマイクロフィブリルに共局在する分泌タンパク質である LTBP (Latent TGF- $\beta$  binding proteins) ファミリータンパク質の研究を行ってきた。申請者は LTBP-2 のノックアウトマウスで眼における水晶体脱臼以外の表現型が出なかった原因として LTBP-4 が LTBP-2 の機能を代償しているという仮説のもと、*Ltbp2/4S* ダブルノックアウトマウスを用いて LTBP-2/LTBP-4 の機能を解析した。*Ltbp4S* ノックアウトマウスでは肺気腫が起こることが知られていたが、*Ltbp2/4* ダブルノックアウトマウスでははるかに重篤な肺気腫を発症し、生後 4 週までに半数が死亡した。ダブルノックアウトマウスでは電子顕微鏡解析では肺組織の弾性繊維が細かく断片化していた。ノックアウトマウス由来の MEF(マウス胎児由来線維芽細胞)を解析したところ *Ltbp2/4* ダブルノックアウトマウスにおいてシングルノックアウトマウスよりも高度な Microfibril の形成不全が認められ、リコンビナント LTBP-2 ないし LTBP-4 の *in vitro* 添加にて回復した。*Ltbp2* ノックアウトマウスと *Rosa26-Ltbp4S* マウス (LTBP-4 を全身で高発現するマウス) をかけあわせたところ、眼における毛様体形成が回復していた。以上の結果より肺と眼におけるマイクロフィブリル形成において LTBP-2、LTBP-4 が重複する機能もちお互い代償している事が証明された。肺気腫、水晶体脱臼といった重要な疾患の発症機序に迫る重要な研究と考えられ、十分に学位に値すると考えられた。